· 综述与专论 ·

内皮细胞损伤及其功能障碍在动脉粥样硬化中作用的研究进展

高海钧，任佳禹，王若琳，周慧亚，曲鹏*

116000 辽宁省大连市，大连医科大学附属第二医院心脏及血管疾病研究所
*通信作者：曲鹏，教授 / 博士生导师；E-mail：Qupeng777@aliyun.com

【摘要】 心血管疾病是具有高发病率和高死亡率的常见疾病。动脉粥样硬化（AS）是多种心血管疾病的病理基础，其主要表现为动脉血管壁的脂质堆积和斑块形成，影响周围组织或器官缺血或坏死。本文系统全面讨论内皮细胞（ECs）在 AS 中的作用，总结了其损伤和功能障碍机制以及在 AS 中与巨噬细胞，血管平滑肌细胞之间的相互作用。本文表明了在 AS 中，ECs 起到至关重要的作用，减轻其损伤及功能障碍有助于减轻 AS 的发生发展，期待为 AS 的治疗提供新的方案。

【关键词】 动脉粥样硬化；内皮细胞；功能障碍；能量代谢
【中图分类号】 R 543.5 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0440

Research Progress on the Role of Endothelial Cell Injury and Dysfunction in Atherosclerosis

*GAO Haijun，REN Jiayu，WANG Ruolin，ZHOU Huiya，QU Peng**

Department of Cardiology，Institute of Heart and Vascular Diseases，Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University，Liaoning 116000，China

**Corresponding author：QU Peng，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：Qupeng777@aliyun.com*

【Abstract】 Cardiovascular disease is a prevalent condition characterized by a high incidence rate and mortality. Atherosclerosis（AS）serves as the underlying pathological mechanism for numerous cardiovascular diseases，primarily marked by lipid accumulation and plaque formation within arterial walls，thereby impacting tissue or organ ischemia or necrosis. This comprehensive article delves into the pivotal role of endothelial cells（ECs）in atherosclerosis，elucidating their mechanisms of injury and dysfunction，as well as their interactions with macrophages and vascular smooth muscle cells（VSMCs）during this process. The findings presented herein underscore the critical involvement of ECs in AS pathogenesis，emphasizing that mitigating damage to these cells and preserving their functionality can potentially ameliorate the onset and progression of AS. Our aim is to provide novel therapeutic avenues for AS.

【Key words】 Atherosclerosis；Endothelial cells；Dysfunction；Energy metabolism

心血管疾病是全球死亡的主要原因，而动脉粥样硬化（AS）是多种心血管疾病的病理基础，如高血压、冠心病、心肌梗死、缺血性卒中等[1]。心血管疾病往往首先发生内皮细胞（ECs）的功能障碍，因而 ECs 被认为是心血管健康的哨兵[2]。AS 的病理过程是 ECs 损伤和功能障碍，脂质堆积，巨噬细胞吞噬脂蛋白形成泡沫细胞，血管平滑肌细胞（VSMCs）受到炎症刺激从基质向内膜层迁移和增殖，最终导致斑块形成。ECs 的损伤和功能障碍作为 AS 病理过程的早期标志，探究 ECs 的功能具有极其重要的作用。

1 本文文献检索策略

计算机检索 Pubmed 数据库，检索时间设定为建库至 2024 年 8 月，英文检索词包括“atherosclerosis”“h

基金项目：国家自然科学基金资助项目（91739119）
引用本文：高海钧，任佳禹，王若琳，等. 内皮细胞损伤及其功能障碍在动脉粥样硬化中作用的研究进展［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0440.［Epub ahead of print］.［www.chinagp.net］
GAO H J，REN J Y，WANG R L，et al. Research progress on the role of endothelial cell injury and dysfunction in atherosclerosis［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

uvec""endothelial cell""energy metabolism"。纳入标准：文献内容涉及血管内皮细胞对 AS 的影响，内皮细胞损伤及功能障碍机制，内皮细胞与巨噬细胞及血管平滑肌细胞之间的相互在作用机制。排除标准：与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。最终纳入 81 篇文献。

2 ECs 功能与能量代谢有关

ECs 是一种可以合成和分泌多种对于维持血管健康和正常功能至关重要的生物活性物质的特化上皮细胞，对维持代谢稳态和血管功能起到重要的生理作用。在组织损伤和炎症应激时，活化的 ECs 在细胞表面呈现粘附因子并释放趋化因子，如血管细胞黏附因子 1（VCAM-1）、细胞间黏附因子 1（ICAM-1）和 e- 选择素等，以促进白细胞的招募、粘附、跨内皮迁移。最近研究发现，ECs 的功能不仅由血管内皮生长因子（VEGF）和其他信号调控，还受着 ECs 的能量代谢调控[3]。

ECs 主要依赖糖酵解而非氧化磷酸化（OXPHOS）进行能量代谢，这种机制被称为有氧糖酵解或 Warburg 效应[4]。当葡萄糖无限制时，糖酵解可以更快地合成 ATP，产生更少的活性氧（ROS），使氧气最大量地转移到血管周围细胞，适应缺氧环境生长[5]；此外，糖酵解的多种调控因子，如 Kruppel 样因子 2（KLF2），也参与了 ECs 的功能调控[6]。

脂肪酸（FA）代谢对于 ECs 也十分重要[7]，几乎在所有组织中，脂质的吸收需要通过 ECs 屏障。FA 合成的脂肪酸合酶（FASN）可以调节内皮型一氧化氮合酶（eNOs）的生物利用度，从而产生一氧化氮（NO）。ECs 缺失脂肪三酰甘油脂肪酶（ATGL）会导致血管中性脂质积累，降低了血管张力和 NO 合成，从而导致内皮功能障碍[8-9]。在 AS 中，ECs 通过激活核因子 κB（NF-κB）通路诱导炎症反应[10]，而曲美他嗪通过抑制脂肪酸氧化（FAO），降低 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）激活，从而减轻炎症反应[11]。

除葡萄糖和 FA 外，氨基酸代谢对 ECs 同样具有重要意义。在 ECs 中，eNOs 通过多种辅助因子将精氨酸转化为瓜氨酸和 NO，维持正常血管稳态，但在 AS 中，精氨酸具有限速作用。当精氨酸和辅助因子 BH4 的可用性降低时，eNOs 不能产生 NO 和瓜氨酸，而是产生 ROS，这一过程被称为 eNOs 解偶联，eNOs 解偶联是导致 AS 的关键因素之一[12]。eNOs 的减少和解偶联增加，导致 NO 和超氧化物之间的不平衡，引发 AS 的发生。

因此，考虑到细胞代谢在调节 ECs 功能中的作用，在分子水平上深化研究 ECs 能量代谢机制及其在 AS 发生、发展中的变化，可能为研发 AS 的预防药物开创新的思路。

3 ECs 功能障碍对 AS 的影响

AS 的发展过程可以分为以下几个阶段：脂质沉积、炎症反应、泡沫细胞形成、VSMCs 增殖及纤维帽形成等。在 AS 的发生发展中，往往认为首先发生的是 ECs 受到多种因素（氧化应激、机械应力、衰老等）影响导致其结构和功能发生改变。

3.1 氧化应激和炎症反应对 ECs 的影响

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡，从而导致自由基大量积累。ECs 的氧化应激和炎症反应是 AS 发生、发展的关键危险因素[13]。在 AS 的发展过程中，ECs 受到刺激并释放炎症因子和活性氧自由基等物质，这些物质可以与 ECs 中的蛋白质、脂质和 DNA 等生物分子发生反应，从而引起 ECs 的损伤和功能障碍，导致了 AS 的发生。因此如何缓解 ECs 的氧化应激和炎症反应引起大家关注，例如，3′- 唾液酸乳糖通过抑制超氧化物活性来抑制脂多糖（LPS）诱导的内皮高通透性[14]，沉默信息调节因子 3（SIRT3）- 超氧化物歧化酶 2（SOD2）- 线粒体活性氧（mtROS）通路和核因子 -E2 相关因子 2（Nrf2）通路改善线粒体功能障碍和脂质过氧化进而抑制炎症反应[15-18]，前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 /kexin 9 型（PCSK9）和 Nogo-B 通过 NF-κB 通路调节 ECs 氧化应激和炎症反应[19-20]，辛伐他汀和 Bio-LN/SPMs（一种新型的靶向纳米药物）可以用于解决 AS 中的炎症[21-22]。在 AS 中，ECs 中活性氧（ROS）水平升高不仅是通过 eNOs 解偶联产生的，NADPH 氧化酶（NOX 酶）也是 ECs 中 ROS 的重要来源，同时，NOX 产生的 ROS 还具有信号传导作用，影响 ECs 很多对氧化还原敏感的关键信号因子，如 NF-κB、缺氧诱导因子 1a、p53，进而调节粘附因子的释放以及血管通透性[23-24]。促炎细胞因子、生长因子、缺氧、高糖和高 FA 水平，以及剪切应力都可以诱导 NOX 酶表达。目前，NOX1/NOX2 拮抗剂已被用于治疗心血管疾病，如：Rab27a 通过抑制 NOX2 和含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3（caspase-3）表达来减少 ECs 氧化应激[25]，人参皂苷通过破坏 NOX2 复合物的组装减少了氧化应激和炎症反应[26]。由此可见，减轻 ECs 的氧化应激与炎症反应对于治疗 AS 是至关重要的。

3.2 程序性死亡对 ECs 的影响

3.2.1 ECs 的凋亡。细胞凋亡是一种主要以能量依赖的生化功能变化以及明显的形态学改变为特征的程序性细胞死亡形式，受 BCL2 蛋白家族调控的内在线粒体依赖途径或外部因素激活死亡受体调控[27]。ECs 的凋亡是 AS 病理生理学的基础之一，目前人们发现 CD137 信号通路可以通过 Nrf2 和 NF-κB 通路介导的促氧化和促炎机制促进 ECs 的凋亡[28]，胰岛素受体底物 1 和跨膜

蛋白215（TMEM215）通过线粒体氧化应激和内质网应激调节ECs凋亡[29，30]。最近，microRNAs（miRNAs，一类通过调节mRNA导致蛋白表达的减少的单链非编码RNA）已经成为新的凋亡调控因子。有研究表明，在AS的发病机制中，miRNAs参与了ox-LDL诱导的ECs功能障碍，凋亡和炎症反应，如miR-106a-5p的下调可以缓解ox-LDL通过靶向信号传导及转录激活蛋白3（STAT3）引发的ECs损伤[31]，miR-122通过靶向XIAP（一种内源性哺乳动物半胱天冬酶抑制剂）促进ECs凋亡，从而加重AS[32-33]。由此可见，在AS的发生发展中，ECs的凋亡由多种途径引起，如何减少ECs的凋亡对于AS具有重要治疗意义。

3.2.2　ECs的焦亡。焦亡是一种主要以细胞肿胀、质膜起泡和促炎细胞因子的强烈释放为特征的由多种因素诱导的新型程序性死亡，这一过程涉及多个生物学机制[34]。根据焦亡是否需要caspase1的激活，可以分为经典途径和非经典途径。在AS的过程中，ECs的焦亡会导致斑块的稳定性降低，从而引发心血管事件，其中ROS（或mtROS）-NLRP3-caspase1通路或许具有重要作用[35，36]。最近，除了caspase-1外，有学者还发现一些调节焦亡新的途径，如caspase-3和caspase-8通过切割焦孔素家族蛋白（GSDME和GSDMD）介导凋亡[37]，Circ-USP9X与EIF4A3的相互作用通过调节GSDMD的稳定性促进了ECs焦亡[38]，含有IQ基序的GTP酶激活蛋白1（IQGAP1）通过环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合酶（cGAS）-干扰素刺激因子（STING）通路诱导ECs焦亡导致AS[39]，Rnd3通过调节泛素连接酶6（TRAF6）的泛素化抑制了AS中的ECs焦亡[40]。miRNAs对ECs的焦亡也具有调控作用，如miR-635、miR-302-3p、miR-455-5p[41-42]。就目前的结果来看，在AS中，ECs的非经典途径的焦亡仍需要后续的深入研究。

3.2.3　ECs的铁死亡和铜死亡。近来研究发现了一种新的细胞死亡方式——铁死亡和铜死亡。铁和铜都是细胞必需的微量元素，但其在细胞中含量相对较低，当其的水平升高时，会引起ROS的积累，引发细胞的程序性死亡[43]。铁死亡的特点是通过细胞脂质过氧化和DNA断裂诱导细胞死亡，而铜死亡通过氧化应激反应，赖氨酸氧化酶的构建，以及与血管内皮生长因子结合调节ECs的损伤[44-45]。越来越多的证据表明，在AS的发展过程中，ECs的铁死亡导致ECs的直接损伤，影响ECs的正常功能，如肾上腺髓质素通过抑制5′-磷酸腺苷活化蛋白激酶（AMPK）介导的ECs铁死亡来缓解AS[46]，GLXB和褪黑激素通过激活Nrf2通路抑制铁死亡来抑制AS[47，48]，高剂量电离辐射通过调节p38/核受体共激活因子4（NCOA4）介导的ECs铁死亡来加重AS[49]，N-乙酰神经氨酸触发溶质载体家族3成员2（SLC3A2）降解，增加ECs铁下垂，加重AS[50]。铁死亡和铜死亡与其他程序性死亡模式具有紧密的联系[51]，理解连接这些细胞死亡模式的潜在机制，开发能够同时靶向、多种途径治疗的新药物可能成为有效的治疗AS的策略。

3.3　衰老对ECs的影响

各种衰老细胞可以改变细胞微环境并产生慢性炎症反应，使组织造成损伤[52]。以形态扁平、增大、多倍体增加、NO生物利用度降低、分泌大量促炎细胞因子等特征的衰老ECs在心血管疾病中起着关键作用[53]。SIRT1、SIRT6、血管紧张素、胰岛素样生长因子结合蛋白（IGFBP）、mTOR和p53在与衰老相关的血管重塑中起到重要作用，如复方丹参滴丸通过SIRT1的激活减少了ECs的衰老[54]，PM2.5通过SIRT1/过氧化物酶体增殖受体γ辅激活因子α（PGC-1α）/SIRT3信号通路诱导ECs过早地衰老[55]，YPEL2通过p53/p21途径调节ECs衰老和AS[56]，钠-葡萄糖协同转运蛋白2（SGLT2）抑制剂和西洛他唑可通过减轻ECs炎症和线粒体功能障碍调节ECs衰老改善血管功能而延迟血管老化[57-58]。由于ECs直接与血液接触，ECs的衰老也可以被机械刺激触发，如血流紊乱会导致ECs中DNA损伤、端粒功能障碍和过量ROS的产生。由此可见，缓解血管老化对于减少AS的发生具有极其重要的意义。

3.4　剪切应力对ECs的影响

在动脉分支点和弯曲处，血流从稳定层流转变为振荡的干扰流，从而对ECs产生微小但连续的剪切应力[32]。如血流模式通过受体酪氨酸激酶（MerTK）介导的胞吞作用来调节ECs的功能一样[59]，在AS中，血管壁上的斑块会使得血管内壁受到的剪切应力增加，使ECs受到刺激触发细胞内信号改变，增加血管通透性，有利于富含胆固醇的载脂蛋白颗粒渗入血管内膜，形成动脉壁内膜脂质沉积，同时，血液中的白细胞会被招募，粘附在血流速度缓慢的部位的ECs上，进一步加剧了AS的发展[60，61]。在不同剪切应力下，ECs机械感应受体功能的改变破坏了ECs Ca2+稳态，使Ca2+快速地流入细胞质，激活了ECs中的eNOs，从而进一步诱导NO的产生，引起了内皮功能障碍和AS[62-63]。剪切应力的大小和持续时间在血管内皮调节中的不同作用，如层流诱导暴露于干扰素γ（IFN-γ）的ECs的Kruppel样因子2/4（KLF2/4）表达，抑制ECs增殖，对AS有保护作用[64]。而扰流诱导ROS的产生，创造了AS的环境，但对ECs增殖有刺激作用[65-67]。虽然剪切应力对于ECs的损伤已经被大家所认可，但是如何减轻剪切应力对于ECs的损伤还有待研究。

4　ECs通过调控巨噬细胞，平滑肌细胞影响AS



表 1 ECs 功能障碍影响 AS

Table 1 The dysfunction of ECs affects the AS

ECs 功能障碍		相关因子	作用机制	参考文献
炎症氧化应激		ROS	3′- 唾液酸乳糖通过抑制超氧化物活性来抑制 LPS 诱导的 ECs 高通透性	[14]
			苯甲酰苯甲酮通过 SIRT3-SOD2-mtROS 通路改善线粒体功能障碍进而抑制炎症反应	[15-17]
		Nrf2	Nrf2 的激活通过抑制 ECs 炎症和脂质过氧化来抑制 AS	[18]
		NF-κB	PCSK9 和 Nogo B 通过 ECs 的 NF-κB 通路调节 AS	[19-20]
		NOXs	Rab27a 通过抑制 NOX2 和 caspase-3 表达来减少 ECs 氧化应激	[25]
			人参皂苷通过破坏 NOX2 复合物的组装减少了氧化应激和炎症反应	[26]
程序性死亡	凋亡	Nrf2 NF-κB	CD137 信号通路可以通过 Nrf2 和 NF-κB 通路介导的促氧化和促炎机制促进 ECs 的凋亡	[28]
		内质网应激	胰岛素受体底物 1 和 TMEM215（跨膜蛋白 215）通过线粒体相关的内质网膜，调节 ECs 凋亡	[29-30]
		microRNAs	miR-106a-5p 的下调可以缓解 ox-LDL 通过靶向 STAT3 引发的 ECs 损伤	[31]
			miR-122 通过靶向 XIAP 促进 ECs 凋亡，从而加重动脉粥样硬化	[32-33]
	焦亡	caspase1	尼古丁通过 ROS-NLRP3-caspase1 诱导 ECs 焦亡	[35-36]
		caspase-3 caspase-8	caspase-3 和 caspase-8 通过切割 GSDME 和 GSDMD 蛋白介导凋亡	[37]
		cGAS-STING	IQGAP1 通过 cGAS-STING 通路诱导 ECs 焦亡导致 AS	[39]
		microRNAs	miR-635，miR-302c-3p，miR-455-5p 通过调节 NLRP3 炎症小体的激活影响 ECs 焦亡	[41-42]
	铁死亡	AMPK	肾上腺髓质素通过抑制 AMPK 介导的 ECs 铁死亡来缓解 AS	[46]
		Nrf2	GLXB 和褪黑激素通过激活 Nrf2 通路抑制铁死亡来抑制 AS	[47-48]
		p38/NCOA4	高剂量电离辐射通过调节 p38/NCOA4 介导的 ECs 铁死亡来加重 AS	[49]
衰老		SIRT1	复方丹参滴丸通过 SIRT1 的激活减少了 ECs 的衰老	[54]
		SIRT3 SIRT6	PM2.5 通过 SIRT1/PGC-1α/SIRT3 信号通路诱导 ECs 过早地衰老	[55]
		p53	YPEL2 通过 p53/p21 途径调节 ECs 衰老和 AS	[56]
		线粒体功能障碍	SGLT2 抑制剂和西洛他唑减轻 ECs 炎症和线粒体功能障碍调节 ECs 衰老	[57-58]
剪切应力		层流	层流诱导暴露于 IFNγ 的 ECs 的 KLF2/4 表达，抑制 ECs 增殖，对 AS 有保护作用	[64]
		扰流	扰流诱导 ROS 的产生，刺激 ECs 增殖，创造了 AS 的环境	[65-67]

注：ECs= 血管内皮细胞，AS= 动脉粥样硬化，SIRT3= 沉默信息调节因子 3，SOD2= 超氧化物歧化酶 2，mtROS= 线粒体活性氧，Nrf2= 核因子 -E2 相关因子 2，PCSK9= 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 /kexin 9 型，NF-κB= 核因子 κB，ROS= 活性氧，NOX 酶 =NADPH 氧化酶，caspase-3= 含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3，TMEM215= 跨膜蛋白 215，STAT3= 信号传导及转录激活蛋白 3，GSDME 和 GSDMD= 焦孔素家族蛋白，cGAS= 环磷酸鸟苷 - 磷酸腺苷合酶，STING= 干扰素刺激因子，IQGAP1= 含有 IQ 基序的 GTP 酶激活蛋白 1，TRAF6= 泛素连接酶 6，AMPK=5′- 磷酸腺苷活化蛋白激酶，SLC3A2= 溶质载体家族 3 成员 2，PGC-1α= 过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α，SGLT2= 钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2，MerTK= 受体酪氨酸激酶，IFN-γ= 干扰素 γ，KLF2/4=Kruppel 样因子 2/4。

AS 的发病机制是复杂的，涉及多种细胞和炎症介质之间的持续相互作用，包括 ECs、单核巨噬细胞、VSMCs 和其他免疫细胞。其中 ECs 起着至关重要的作用。在早期的 AS 中，当血管壁受到各种刺激时，ECs 会分泌多种生长因子和细胞因子调控单核巨噬细胞聚集、粘附，迁移至血管内膜下，吞噬脂质形成泡沫细胞。ECs 分泌的因子不仅促进 VSMCs 的增殖和迁移引起斑块的形成，还可以通过调节 VSMCs 的收缩和舒张来影响血流状态，从而影响斑块的形成和稳定性。有人认为，这三种类型的细胞可能通过微粒（MPs）进行相互作用，调节 AS 的进展[37]。

4.1 ECs 通过调节巨噬细胞趋化和浸润影响 AS 的发展

动物证据和人类证据都表明，在 AS 的过程中，ECs 和单核巨噬细胞之间存在复杂紧密的相互作用。AS 发展过程中的第一步是由 ECs 介导的，一方面，当受到各种有害刺激时，ECs 可以分泌多种生长因子和细胞因子，使 ECs 通透性增加以及 ECs 下的细胞外基质组成发生改变，引起单核巨噬细胞的浸润和聚集，从而促进 AS 的发生，如：三甲胺 N- 氧化物（TMAO）和 ECs 的 GATA 结合因子 6（GATA6）分别通过内质网 / 线粒体应激和胞苷 / 尿苷单磷酸激酶 2（CMPK2）-NLRP3 触发 ECs 招募白细胞导致 AS[68-69]，二甲双胍通过中断巨噬细胞浸润和减少促炎细胞因子的产生减轻 AS[70]。另一方面，聚集，浸润到病变的血管壁中的单核巨噬细胞通过清道夫受体吞噬动脉壁中脂质颗粒形成泡沫细胞，分泌多种生长因子和细胞因子，如肿瘤坏死因子（TNF-α）、白细胞介素 -1β（IL-1β）等，进一步加重 ECs 的损伤和功能障碍，形成恶性循环，如：

TNF-α 刺激 ECs 释放的外泌体使巨噬细胞向 M1 表型极化[71]，组蛋白去乙酰化酶 3（HDAC3）通过调节炎性细胞因子的表达和附着在 ECs 上的单核细胞数量来调节 HUVEC 的炎症反应[72]。因此，了解 ECs 和单核巨噬细胞之间的相互作用对于深入探讨 AS 的发病机制和治疗策略具有重要意义，如：阿米替林和卡马替尼通过抑制 ECs 和单核细胞之间的相互作用抑制炎症反应[17，73]。

4.2　ECs 通过调节平滑肌细胞增殖和迁移影响 AS 的发展

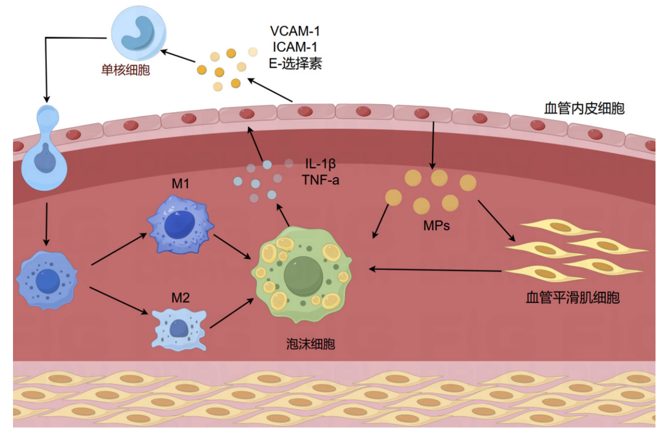
在 AS 的发生过程中，ECs 和 VSMCs 的相互作用可以促进斑块的形成和发展。当 ECs 受到损伤时，它们可以合成和分泌多种生物活性物质，如生长因子、炎症因子和黏附分子，吸引白细胞和 VSMCs 迁移到内膜下并促进斑块的形成，加剧了 AS 的发展，如 ECs 的 DKK 家族 1（DKK-1）通过细胞色素 P450 环氧化酶启动子的结合 4A11（CYP4A11）/ 甾醇调节元件结合蛋白 2（SREBP2）/ 胆固醇输出蛋白 ATP 结合盒转运蛋白 A1（ABCA1） 和泛素特异性肽酶 53（usp53）介导的 SR-A 去泛素化促进 VSMCs 泡沫细胞的形成和 AS 的发展[74-75]。同时，VSMCs 也可以通过释放多种生长因子和细胞因子来影响 ECs 的生存和功能，从而进一步促进 AS 的发生和发展。

针对 ECs 和 VSMCs 的相互作用，可以采取相应的治疗策略来抑制 AS 的进展。首先，通过抑制 ECs 的炎症反应和释放生长因子等措施减少 VSMCs 的增殖和迁移，如：ECs 的 CD137 信号通路的激活减弱了 ECs 外泌体的释放，抑制了 VSMCs 表型转换和新生内膜形成[76]，复方丹参滴丸通过 DKK-1/ 低密度脂蛋白受体相关蛋白 6（LRP6）/β- 连环蛋白信号通路调节 ECs 和 VSMCs 的相互作用来降低血管钙化[54]。其次，通过抑制 VSMCs 的异常增殖和功能异常等措施改善 ECs 的功能和生存来抑制 AS 的发生和发展可能也是很好的治疗措施。

5　总结与展望

ECs 作为血管系统中重要的组成成分，起到至关重要的屏障作用。ECs 的损伤和功能障碍一直发生在 AS 的疾病过程之中，不同的机制相互交错，相互影响。随着科学技术的不断进步，探讨 ECs 的作用机制的不断深入，我们对 ECs 在 AS 的发生和发展中的重要作用有了更深入的了解。

为了延缓或逆转 AS 的进程，可以探索如何通过改变生活方式、药物治疗等手段来减少 ECs 的损伤。（1）改变吸烟、饮酒、高血压、高胆固醇等不良生活习惯都会可以对 ECs 起到保护作用[37，77-78]。（2）尽管一些保护和改善 ECs 功能的的药物，如抗氧化剂、抗炎药物等已经开始研发[79-81]，但是可以考虑研发更精准靶向，副作用更小的药物用于保护 ECs 的功能。总之，了解 ECs 激活和内皮功能障碍发生的发病机制，进一步揭示 ECs 的奥秘将为 AS 的治疗提供更多的思路和方法，为寻找心血管疾病的治疗靶点提供关键信息。



注：MPs= 微粒，VCAM-1= 血管细胞粘附因子 1，ICAM-1= 细胞间粘附因子 1，TNF-α = 肿瘤坏死因子，IL-1β = 白细胞介素 -1β。

图 1　内皮细胞与单核巨噬细胞，血管平滑肌细胞相互作用

Figure 1　Endothelial cells interact with monocyte macrophages, and vascular smooth muscle cells

作者贡献：高海钧负责文章的构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；任佳禹、王若琳、周慧亚负责表格的编辑、整理；曲鹏负责论文修订、文章的质量控制及审校、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] ADKAR S S, LEEPER N J. Efferocytosis in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2024, 21 (11): 762-779. DOI: 10.1038/s41569-024-01037-7.

[2] ALEXANDER Y, OSTO E, SCHMIDT-TRUCKSÄSS A, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European society of cardiology working groups on atherosclerosis and vascular biology, aorta and peripheral vascular diseases, coronary pathophysiology and microcirculation, and thrombosis [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117 (1): 29-42. DOI: 10.1093/cvr/cvaa085.

[3] EELEN G, DE ZEEUW P, SIMONS M, et al. Endothelial cell metabolism in normal and diseased vasculature [J]. Circ Res, 2015, 116 (7): 1231-1244. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302855.

[4] FITZGERALD G, SORO-ARNAIZ I, DE BOCK K. The Warburg effect in endothelial cells and its potential as an anti-angiogenic target in cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2018, 6: 100. DOI: 10.3389/fcell.2018.00100.

[5] BONACINA F, DA DALT L, CATAPANO A L, et al. Metabolic adaptations of cells at the vascular-immune interface during atherosclerosis [J] . Mol Aspects Med, 2021, 77: 100918. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100918.

[6] ULLAH K, WU R X. Hypoxia-inducible factor regulates endothelial metabolism in cardiovascular disease [J] . Front Physiol, 2021, 12: 670653. DOI: 10.3389/fphys.2021.670653.

[7] ABUMRAD N A, CABODEVILLA A G, SAMOVSKI D, et al. Endothelial cell receptors in tissue lipid uptake and metabolism [J] . Circ Res, 2021, 128 (3) : 433-450. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.318003.

[8] XU S W, OFFERMANNS S. Endothelial lipid droplets drive atherosclerosis and arterial hypertension [J] . Trends Endocrinol Metab, 2024, 35 (6) : 453-455. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.014.

[9] JAFFE I Z, KARUMANCHI S A. Lipid droplets in the endothelium: the missing link between metabolic syndrome and cardiovascular disease? [J] . J Clin Invest, 2024, 134 (4) : e176347. DOI: 10.1172/JCI176347.

[10] XIAO Q Q, LI X T, LI Y, et al. Biological drug and drug delivery-mediated immunotherapy [J] . Acta Pharm Sin B, 2021, 11 (4) : 941-960. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.12.018.

[11] HOHENSINNER P J, LENZ M, HAIDER P, et al. Pharmacological inhibition of fatty acid oxidation reduces atherosclerosis progression by suppression of macrophage NLRP3 inflammasome activation [J] . Biochem Pharmacol, 2021, 190: 114634. DOI: 10.1016/j.bcp.2021.114634.

[12] WANG L, ZENG W J, WANG C W, et al. SUMOylation and coupling of ENOs mediated by PIAS1 contribute to maintenance of vascular homeostasis [J] . FASEB J, 2024, 38 (1) : e23362. DOI: 10.1096/fj.202301963R.

[13] KANG P F, DONG P. CircMETTL14 (11) S upregulated METTL14 and induced CXCR4 to aggravate endothelial inflammation and atherosclerosis [J] . Int Immunopharmacol, 2024, 126: 110979. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110979.

[14] NGUYEN D V, JIN Y J, NGUYEN T L L, et al. 3′-Sialyllactose protects against LPS-induced endothelial dysfunction by inhibiting superoxide-mediated ERK1/2/STAT1 activation and HMGB1/RAGE axis [J] . Life Sci, 2024, 338: 122410. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122410.

[15] CAO X Y, WU V W Y, HAN Y M, et al. Role of argininosuccinate synthase 1-dependent L-arginine biosynthesis in the protective effect of endothelial sirtuin 3 against atherosclerosis [J] . Adv Sci, 2024, 11 (12) : e2307256. DOI: 10.1002/advs.202307256.

[16] CAO X Y, WU Y L, HONG H L, et al. Sirtuin 3 dependent and independent effects of NAD+ to suppress vascular inflammation and improve endothelial function in mice[J]. Antioxidants, 2022, 11(4): 706. DOI: 10.3390/antiox11040706.

[17] JI Y, CHEN J, PANG L H, et al. The acid sphingomyelinase inhibitor amitriptyline ameliorates TNF-α-induced endothelial dysfunction [J] . Cardiovasc Drugs Ther, 2024, 38 (1) : 43-56. DOI: 10.1007/s10557-022-07378-0.

[18] HE L, CHEN Q H, WANG L, et al. Activation of Nrf2 inhibits atherosclerosis in ApoE-/- mice through suppressing endothelial cell inflammation and lipid peroxidation [J] . Redox Biol, 2024, 74: 103229. DOI: 10.1016/j.redox.2024.103229.

[19] PENG C, LI J, CHEN Y, et al. PCSK9 aggravated carotid artery steNOsis in ApoE-/- mice by promoting the expression of tissue factors in endothelial cells via the TLR4/NF-κB pathway [J] . Biochem Pharmacol, 2024, 225: 116314. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116314.

[20] ZHANG Y, LI J J, XU R, et al. Nogo-B mediates endothelial oxidative stress and inflammation to promote coronary atherosclerosis in pressure-overloaded mouse hearts [J] . Redox Biol, 2023, 68: 102944. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102944.

[21] ZHUANG T, LIU J, CHEN X L, et al. Endothelial Foxp1 suppresses atherosclerosis via modulation of Nlrp3 inflammasome activation [J] . Circ Res, 2019, 125 (6) : 590-605. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314402.

[22] ANGHELACHE M, VOICU G, DELEANU M, et al. Biomimetic nanocarriers of pro-resolving lipid mediators for resolution of inflammation in atherosclerosis [J] . Adv Healthc Mater, 2024, 13 (3) : e2302238. DOI: 10.1002/adhm.202302238.

[23] USHIO-FUKAI M. Redox signaling in angiogenesis: role of NADPH oxidase [J] . Cardiovasc Res, 2006, 71 (2) : 226-235. DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.04.015.

[24] FUKAI T, USHIO-FUKAI M. Cross-talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis [J] . Cells, 2020, 9 (8) : 1849. DOI: 10.3390/cells9081849.

[25] MA X T, ZHAO J, LI S Q, et al. Rab27a-dependent exosomes protect against cerebral ischemic injury by reducing endothelial oxidative stress and apoptosis [J] . CNS Neurosci Ther, 2022, 28 (10) : 1596-1612. DOI: 10.1111/cns.13902.

[26] WANG Z C, NIU K M, WU Y J, et al. A dual Keap1 and p47phox inhibitor GinseNOside Rb1 ameliorates high glucose/ox-LDL-induced endothelial cell injury and atherosclerosis [J] . Cell Death Dis, 2022, 13 (9) : 824. DOI: 10.1038/s41419-022-05274-x.

[27] TISCH N, RUIZ DE ALMODÓVAR C. Contribution of cell death signaling to blood vessel formation [J] . Cell Mol Life Sci, 2021, 78 (7) : 3247-3264. DOI: 10.1007/s00018-020-03738-x.

[28] GENG T X, YAN Y, ZHANG Y, et al. CD137 signaling promotes endothelial apoptosis by inhibiting Nrf2 pathway, and upregulating NF-κB pathway [J] . Mediators Inflamm, 2020, 2020: 4321912. DOI: 10.1155/2020/4321912.

[29] LIU J, YI X, TAO Y, et al. Insulin-receptor substrate 1 protects against injury in endothelial cell models of ox-LDL-induced atherosclerosis by inhibiting ER stress/oxidative stress-mediated apoptosis and activating the Akt/FoxO1 signaling pathway [J] . Int J Mol Med, 2020, 46 (5) : 1671-1682. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4728.

[30] ZHANG P R, YAN X C, ZHANG X Y, et al. TMEM215 prevents endothelial cell apoptosis in vessel regression by blunting BIK-regulated ER-to-mitochondrial Ca influx [J] . Circ Res, 2023, 133 (9) : 739-757. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322686.

[31] HU Y, XU R, HE Y, et al. Downregulation of microRNA-106a-5p alleviates ox-LDL-mediated endothelial cell injury by targeting STAT3 [J] . Mol Med Rep, 2020, 22 (2) : 783-791. DOI: 10.3892/mmr.2020.11147.

[32] LI Y, YANG N, DONG B, et al. MicroRNA-122 promotes

endothelial cell apoptosis by targeting XIAP: therapeutic implication for atherosclerosis [J]. Life Sci, 2019, 232: 116590. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116590.

[33] YU W M, LI S Q, WU H X, et al. Endothelial Nox4 dysfunction aggravates atherosclerosis by inducing endoplasmic reticulum stress and soluble epoxide hydrolase [J]. Free Radic Biol Med, 2021, 164: 44-57. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.450.

[34] HE B, NIE Q Q, WANG F, et al. Role of pyroptosis in atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. J Cell Physiol, 2021, 236(10): 7159-7175. DOI: 10.1002/jcp.30366.

[35] QIAN Z T, ZHAO Y L, WAN C D, et al. Pyroptosis in the initiation and progression of atherosclerosis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 652963. DOI: 10.3389/fphar.2021.652963.

[36] JU J, LIU Y Y, LIANG H H, et al. The role of pyroptosis in endothelial dysfunction induced by diseases [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1093985. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1093985.

[37] LIU X H, LUO P Y, ZHANG W Y, et al. Roles of pyroptosis in atherosclerosis pathogenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 166: 115369. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115369.

[38] XU S K, GE Y S, WANG X B, et al. Circ-USP9X interacts with EIF4A3 to promote endothelial cell pyroptosis by regulating GSDMD stability in atherosclerosis [J]. Clin Exp Hypertens, 2023, 45(1): 2186319. DOI: 10.1080/10641963.2023.2186319.

[39] AN C, SUN F, LIU C, et al. IQGAP1 promotes mitochondrial damage and activation of the mtDNA sensor cGAS-STING pathway to induce endothelial cell pyroptosis leading to atherosclerosis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123: 110795. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110795.

[40] ZHANG Y, ZHU Z R, CAO Y, et al. Rnd3 suppresses endothelial cell pyroptosis in atherosclerosis through regulation of ubiquitination of TRAF6 [J]. Clin Transl Med, 2023, 13(9): e1406. DOI: 10.1002/ctm2.1406.

[41] BAI B C, YANG Y Y, JI S X, et al. MicroRNA-302c-3p inhibits endothelial cell pyroptosis via directly targeting NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3 in atherosclerosis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(9): 4373-4386. DOI: 10.1111/jcmm.16500.

[42] GE Y S, LIU W W, YIN W, et al. Circular RNA circ_0090231 promotes atherosclerosis in vitro by enhancing NLR family pyrin domain containing 3-mediated pyroptosis of endothelial cells [J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10837-10848. DOI: 10.1080/21655979.2021.1989260.

[43] CHEN Z Y, LI Y Y, LIU X J. Copper homeostasis and copper-induced cell death: novel targeting for intervention in the pathogenesis of vascular aging [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 169: 115839. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115839.

[44] ZHENG D D, LIU J, PIAO H L, et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1039241. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1039241.

[45] CHEN X Y, CAI Q, LIANG R K, et al. Copper homeostasis and copper-induced cell death in the pathogenesis of cardiovascular disease and therapeutic strategies [J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 105. DOI: 10.1038/s41419-023-05639-w.

[46] HU Y C, GU X, ZHANG Y, et al. Adrenomedullin, transcriptionally regulated by vitamin D receptors, alleviates atherosclerosis in mice through suppressing AMPK-mediated endothelial ferroptosis [J]. Environ Toxicol, 2024, 39(1): 199-211. DOI: 10.1002/tox.23958.

[47] TAO Y Y, ZHAO Q L, LU C B, et al. Melatonin suppresses atherosclerosis by ferroptosis inhibition via activating NRF2 pathway [J]. FASEB J, 2024, 38(10): e23678. DOI: 10.1096/fj.202400427RR.

[48] ZHU L, BAO Y L, LIU Z J, et al. Gualou-Xiebai herb pair ameliorate atherosclerosis in HFD-induced ApoE-/- mice and inhibit the ox-LDL-induced injury of HUVECs by regulating the Nrf2-mediated ferroptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117892. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117892.

[49] WU Z N, CHEN T W, QIAN Y X, et al. High-dose ionizing radiation accelerates atherosclerotic plaque progression by regulating P38/NCOA4-mediated ferritinophagy/ferroptosis of endothelial cells [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023, 117(1): 223-236. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.04.004.

[50] XIANG P, CHEN Q Q, CHEN L, et al. Metabolite Neu5Ac triggers SLC3A2 degradation promoting vascular endothelial ferroptosis and aggravates atherosclerosis progression in ApoE-/- mice [J]. Theranostics, 2023, 13(14): 4993-5016. DOI: 10.7150/thno.87968.

[51] YANG S J, LI Y J, ZHOU L J, et al. Copper homeostasis and cuproptosis in atherosclerosis: metabolism, mechanisms and potential therapeutic strategies [J]. Cell Death Discov, 2024, 10(1): 25. DOI: 10.1038/s41420-023-01796-1.

[52] SUN Y, WANG X, LIU T W, et al. The multifaceted role of the SASP in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 74. DOI: 10.1186/s13578-022-00815-5.

[53] BU L L, YUAN H H, XIE L L, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15160. DOI: 10.3390/ijms242015160.

[54] YANG Y F, YUAN L Y, XIONG H, et al. Inhibition of vascular calcification by Compound Danshen Dripping Pill through multiple mechanisms [J]. Phytomedicine, 2024, 129: 155618. DOI: 10.1016/j.phymed.2024.155618.

[55] YAN Q, ZHENG R, LI Y, et al. PM2.5-induced premature senescence in HUVECs through the SIRT1/PGC-1α/SIRT3 pathway [J]. Sci Total Environ, 2024, 921: 171177. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2024.171177.

[56] XU J X, TANG M L, LU Z F, et al. A novel role for YPEL2 in mediating endothelial cellular senescence via the p53/p21 pathway [J]. Mech Ageing Dev, 2023, 211: 111803. DOI: 10.1016/j.mad.2023.111803.

[57] XU H L, FU J, TU Q, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin attenuates atherosclerosis progression by inducing autophagy [J]. J Physiol Biochem, 2024, 80(1): 27-39. DOI: 10.1007/s13105-023-00974-0.



[58] ZHENG Z H，WANG J J，LIN J G，et al. Cytosolic DNA initiates a vicious circle of aging-related endothelial inflammation and mitochondrial dysfunction via STING：the inhibitory effect of cilostazol [J]. Acta Pharmacol Sin，2024，45（9）：1879-1897. DOI：10.1038/s41401-024-01281-0.

[59] WU J Z，LIU S J，BANERJEE O，et al. Disturbed flow impairs MerTK-mediated efferocytosis in aortic endothelial cells during atherosclerosis [J]. Theranostics，2024，14（6）：2427-2441. DOI：10.7150/thno.93036.

[60] MAURYA M R，GUPTA S，LI J Y，et al. Longitudinal shear stress response in human endothelial cells to atheroprone and atheroprotective conditions [J]. Proc Natl Acad Sci U S A，2021，118（4）：e2023236118. DOI：10.1073/pnas.2023236118.

[61] CANHAM L，SENDAC S，DIAGBOUGA M R，et al. EVA1A（Eva-1 homolog A）promotes endothelial apoptosis and inflammatory activation under disturbed flow via regulation of autophagy [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2023，43（4）：547-561. DOI：10.1161/ATVBAHA.122.318110.

[62] NASR M，FAY A，LUPIERI A，et al. PI3KCIIα-dependent autophagy program protects from endothelial dysfunction and atherosclerosis in response to low shear stress in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2024，44（3）：620-634. DOI：10.1161/ATVBAHA.123.319978.

[63] REN H，HU W Y，JIANG T，et al. Mechanical stress induced mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases：novel mechanisms and therapeutic targets [J]. Biomedecine Pharmacother，2024，174：116545. DOI：10.1016/j.biopha.2024.116545.

[64] TAMARGO I A，BAEK K I，XU C B，et al. HEG1 protects against atherosclerosis by regulating stable flow-induced KLF2/4 expression in endothelial cells [J]. Circulation，2024，149（15）：1183-1201. DOI：10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064735.

[65] ANDO J，YAMAMOTO K. Hemodynamic forces，endothelial mechanotransduction，and vascular diseases [J]. Magn Reson Med Sci，2022，21（2）：258-266. DOI：10.2463/mrms.rev.2021-0018.

[66] TSAI Y C，HSIEH H J，LIAO F，et al. Laminar flow attenuates interferon-induced inflammatory responses in endothelial cells [J]. Cardiovasc Res，2007，74（3）：497-505. DOI：10.1016/j.cardiores.2007.02.030.

[67] LE N T，SANDHU U G，QUINTANA-QUEZADA R A，et al. Flow signaling and atherosclerosis [J]. Cell Mol Life Sci，2017，74（10）：1835-1858. DOI：10.1007/s00018-016-2442-4.

[68] LI J Y，ZENG Q C，XIONG Z Y，et al. Trimethylamine N-oxide induces osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells in vitro and aggravates aortic valve lesions in mice [J]. Cardiovasc Res，2022，118（8）：2018-2030. DOI：10.1093/cvr/cvab243.

[69] WU W R，BAO W Z，CHEN X L，et al. Endothelial Gata6 deletion reduces monocyte recruitment and proinflammatory macrophage formation and attenuates atherosclerosis through Cmpk2-Nlrp3 pathways [J]. Redox Biol，2023，64：102775. DOI：10.1016/j.redox.2023.102775.

[70] YANG Q B，YUAN H M，CHEN M，et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits [J]. Life Sci，2018，198：56-64. DOI：10.1016/j.lfs.2018.02.017.

[71] LIN W W，HUANG F，YUAN Y，et al. Endothelial exosomes work as a functional mediator to activate macrophages [J]. Front Immunol，2023，14：1169471. DOI：10.3389/fimmu.2023.1169471.

[72] CHEN L F，SHANG C X，WANG B，et al. HDAC3 inhibitor suppresses endothelial-to-mesenchymal transition via modulating inflammatory response in atherosclerosis [J]. Biochem Pharmacol，2021，192：114716. DOI：10.1016/j.bcp.2021.114716.

[73] PARK H S，ABD EL-ATY A M，JEONG J H，et al. Capmatinib suppresses LPS-induced interaction between HUVECs and THP-1 monocytes through suppression of inflammatory responses [J]. Biomed J，2023，46（2）：100534. DOI：10.1016/j.bj.2022.04.005.

[74] LI X，ZHENG T F，ZHANG Y，et al. Dickkopf-1 promotes vascular smooth muscle cell foam cell formation and atherosclerosis development through CYP4A11/SREBP2/ABCA1 [J]. FASEB J，2023，37（8）：e23048. DOI：10.1096/fj.202300295R.

[75] LIU X L，ZHENG T F，ZHANG Y，et al. Endothelial dickkopf-1 promotes smooth muscle cell-derived foam cell formation via USP53-mediated deubiquitination of SR-a during atherosclerosis [J]. Int J Biol Sci，2024，20（8）：2943-2964. DOI：10.7150/ijbs.91957.

[76] LI B，ZANG G Y，ZHONG W，et al. Activation of CD137 signaling promotes neointimal formation by attenuating TET2 and transferrring from endothelial cell-derived exosomes to vascular smooth muscle cells [J]. Biomedecine Pharmacother，2020，121：109593. DOI：10.1016/j.biopha.2019.109593.

[77] WANG C，LIU C，SHI J X，et al. Nicotine exacerbates endothelial dysfunction and drives atherosclerosis via extracellular vesicle-miRNA [J]. Cardiovasc Res，2023，119（3）：729-742. DOI：10.1093/cvr/cvac140.

[78] ZHOU H K，KHAN D，GERDES N，et al. Colchicine protects against ethanol-induced senescence and senescence-associated secretory phenotype in endothelial cells [J]. Antioxidants，2023，12（4）：960. DOI：10.3390/antiox12040960.

[79] ZHANG Q，LIU J，DUAN H，et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling：an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress [J]. J Adv Res，2021，34：43-63. DOI：10.1016/j.jare.2021.06.023.

[80] XUE J J，ZHANG Z W，SUN Y T，et al. Research progress and molecular mechanisms of endothelial cells inflammation in vascular-related diseases [J]. J Inflamm Res，2023，16：3593-3617. DOI：10.2147/JIR.S418166.

[81] CHHOR M，TULPAR E，NGUYEN T，et al. E-cigarette aerosol condensate leads to impaired coronary endothelial cell health and restricted angiogenesis [J]. Int J Mol Sci，2023，24（7）：6378. DOI：10.3390/ijms24076378.

（收稿日期：2024-07-10；修回日期：2024-11-10）
（本文编辑：赵跃翠）